

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 58

CONSIDÉRATIONS
SUR LE
CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique, Professeur Jacques CARLES)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 décembre 1931

PAR

Pierre-Paul TARELLO

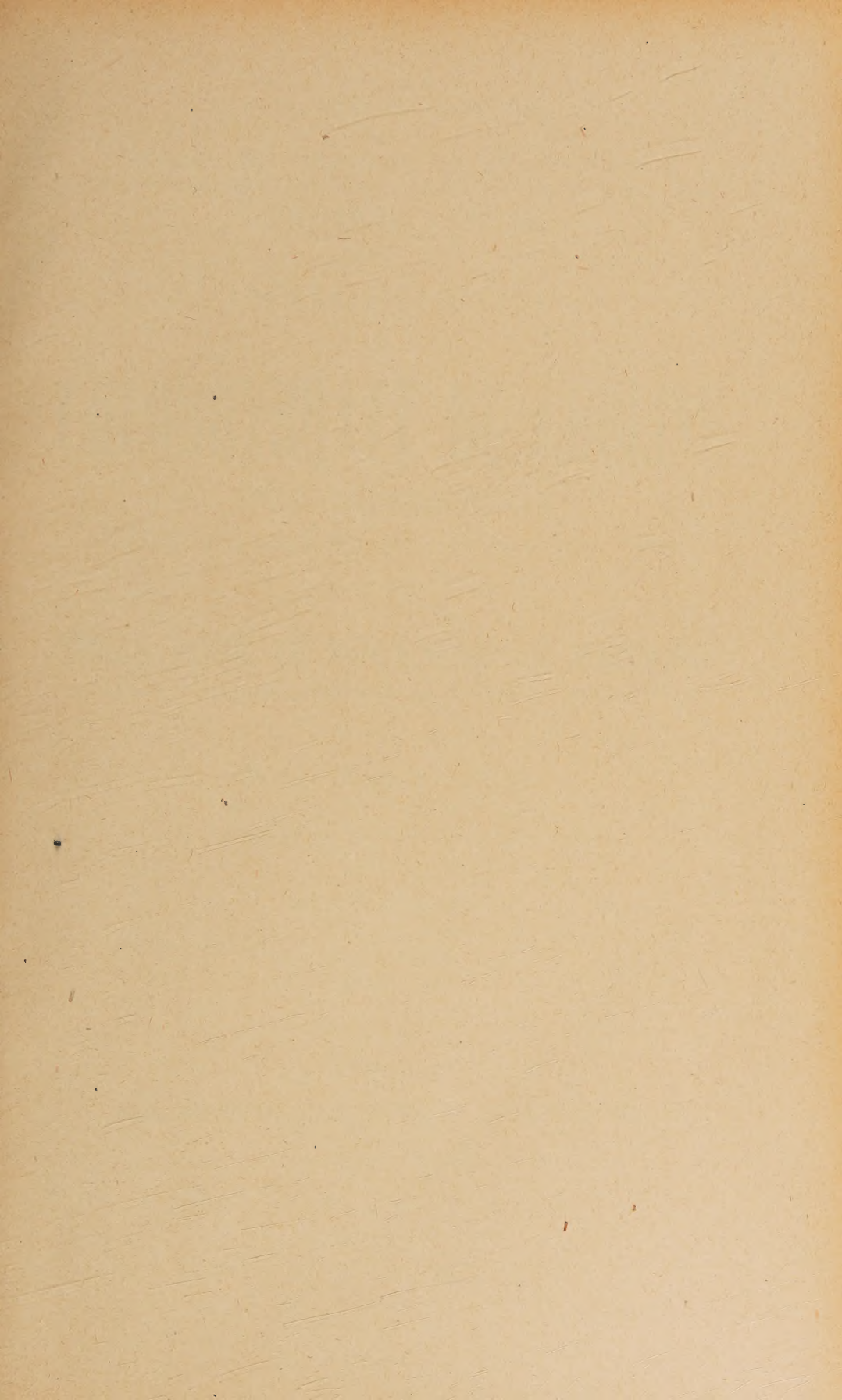
ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à NICE (Alpes-Maritimes), le 31 mars 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	Président.
		SELLIER, professeur	Juges.
		CREYX, agrégé	
		DAMAD, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548423_0112

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 58

CONSIDÉRATIONS

SUR LE

CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique, Professeur Jacques CARLES)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 décembre 1931

PAR

Pierre-Paul TARELLO

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à NICE (Alpes-Maritimes), le 31 mars 1907.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	Président.
		SELLIER, professeur	Juges.
		CREYX, agrégé.....	
		DAMAD, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGES, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.	BÉGOIN.	Clinique chirur. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physiologie médicale et pharmacologique...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUMERGY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....	CABANNES.		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE — A MA MERE

Qu'ils trouvent ici un peu de mon infinie reconnaissance, faible témoignage de ma profonde affection.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON ONCLE JEAN

A MA TANTE

A TOUS LES MIENS .

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE LA MARINE ET DES COLONIES

A MES MAITRES DE LA MARINE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Ancien professeur de Clinique médicale et de Pathologie exotique
à l'Ecole d'application,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MURATET

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Pour le remercier de sa grande bien-
veillance et de ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS LEURET

*Médecin des Hôpitaux,
Assistant à l'Hôpital Saint-André,
Chef des Travaux (f. f.) de Thérapeutique
et de Pharmacologie.*

Pour nous avoir inspiré ce travail et
nous avoir constamment guidé au cours
de son exécution.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES CARLES

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales à la Faculté
de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Pour nous avoir montré durant nos études médicales la plus grande bienveillance, nous avoir offert l'hospitalité la plus large dans son laboratoire de thérapeutique et avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

CONSIDÉRATIONS

SUR LE

CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Dans toute une série de publications, MM. Jacques Carles, professeur à la Faculté de médecine de Bordeaux, et François Leuret, médecin des Hôpitaux de Bordeaux, ont attiré l'attention sur l'intérêt que pouvait présenter, au point de vue thérapeutique, l'utilisation du chlorhydrate de choline. Ce médicament, bien souvent déjà essayé par de nombreux auteurs, surtout étrangers, avait été délaissé en raison d'incidents dus surtout, selon toute vraisemblance, à des impuretés. Après huit ans de recul, dont quatre d'expérimentations pharmacologiques sur l'animal et quatre d'étude clinique, ces auteurs ont cru pouvoir préconiser l'emploi du chlorhydrate de choline à titre de médication générale.

Dans diverses formes de tuberculose humaine, ces mêmes auteurs ont obtenu des résultats qui leur ont apparu dès le début et qui leur paraissent encore encourageants.

Parallèlement à leurs recherches, d'importants travaux étaient poursuivis à l'étranger sur les diverses actions thérapeutiques possibles de la choline; en particulier, un travail magistral du Professeur J. Pal et de son assistant Kessler, de Vienne, relatant l'action particulièrement favorable de la choline sur la régénération des globules sanguins et aboutissant à des résultats très remarquables dans le traitement des anémies.

Sensiblement à la même époque, E. Rosenberg, de l'Université de Cleveland (Ohio), et L. Jarno (de Budapest) publiaient un travail sur le traitement de l'ulcus gastro-duodénal basé sur l'augmentation du cholestérol sanguin. Tous ces travaux, qui se sont ignorés les uns les autres au moment de leur publication, convergent tous vers le même point doctrinal, à savoir : l'action favorable à divers titres de la choline dans l'organisme.

Si nous comparons, dans cet ensemble de travaux émanés de plusieurs auteurs de nationalité différente, les constatations respectives et les conclusions, il semble qu'un point essentiel se dégage et soit à retenir.

Dans toutes les améliorations nettes notées ou les guérisons, il paraît y avoir, d'une façon constante, une augmentation ou un relèvement à la normale du taux de la cholestérine dans le sang, conséquence ou témoin de modifications endocriniennes probables.

A l'heure actuelle, les physiologistes font jouer un rôle important aux lipoïdes, et en particulier à la cholestérine, dans le jeu des fonctions vitales et les processus métaboliques. Les travaux sur l'origine de la cholestérine dans le corps humain, son métabolisme et son rôle physiologique, ne sont qu'en très petit nombre et leurs résultats bien incertains. On s'est surtout borné à étudier les oscillations du taux de la cholestérine dans le sang, parce qu'on ne sait point encore suivre ce lipoïde dans l'organisme, que l'on parte des matières ingérées ou de la bile sécrétée. Quant à son utilisation et son sort dans l'organisme, ils sont encore mal élucidés.

On trouve la cholestérine répondant à la formule $C^{26}H^{44}O$ ou $C^{27}H^{45}OH$ dans toute cellule vivante et dans tous les liquides de l'économie. Cela laisse présumer toute son importance, qui nous échappe, mais qui doit être grande.

En particulier, L. Jarno a cherché à établir dans différentes maladies une relation entre l'hyperchlorhydrie et l'hypocholestérolémie d'une part, et l'hypochlorhydrie et l'hypercholestérolémie d'autre part.

Cette hypothèse demande à être vérifiée sur un grand nombre de cas. Les résultats sur ce point sont trop peu nombreux et trop souvent contradictoires pour faire encore du dosage de la cholestérolémie un facteur pathogénique de grande valeur. Il n'est, pour l'instant, qu'un procédé d'exploration clinique, susceptible d'être utile dans la pratique.

Toutefois, il se dégage de ces expériences l'idée que la cholestérine peut jouer un rôle de premier ordre dans le processus pathologique des lésions ulcéreuses. Et la biochimie pourra y distinguer une direction pouvant conduire vers la solution de problèmes vitaux bien complexes et encore insolubles.

Ces questions de biologie relatives aux variations de l'acidité et de la cholestérolémie sont fort délicates. De multiples facteurs interviennent, et nous sommes loin d'avoir déterminé et même pressenti toutes les inconnues. Le champ des investigations est encore vaste, et la précision fait surtout défaut. Ce qui retarde, en effet, les solutions s'imposant à tous, c'est la diversité des méthodes et, par suite, la différence des chiffres accusés, dépendant de la sensibilité du procédé, de l'appréciation subjective de l'observateur et des conditions d'expériences mal définies. Pour ne citer qu'un exemple, M. L. Jarno prétend avoir constaté chez des malades tuberculeux, à lésions des sommets légères ou à demi graves, une augmentation du taux de la cholestérine (méthode de Suranyi et Korenyi) obtenue par l'administration buccale de cholestérine. Dans une récente communication à la Société de biologie de Bordeaux (2 décembre 1928), M. le Professeur

E. Leuret et MM. Caussimon et Vitte ont porté la conclusion opposée suivante : Au cours de leurs recherches et avec les doses thérapeutiques habituelles, les auteurs n'ont pas constaté que des injections sous-cutanées et intramusculaires de solution de cholestérine aient fait varier le taux de la cholestérolémie (méthode colorimétrique de Grigaut).

Ceci dit en passant. Il y aurait, à notre avis, un intérêt réel à savoir s'il est possible de réaliser l'hypercholestérolémie chez le tuberculeux. *A priori*, pourquoi le sang, ce milieu intérieur qui assure à distance, dans l'économie, les associations fonctionnelles humorales, ne porterait-il pas dans l'intimité des tissus, au sein des glandes endocrines et vers le sympathique, l'excès de cholestérine alimentaire sur le taux normal sanguin fixe à l'état de santé ?

Dans cette hypothèse, que nous nous permettons d'émettre, l'on aperçoit cependant, les troubles de l'hypocholestérolémie succédant à un apport insuffisant de cholestérine pour maintenir le taux normal sanguin et les avantages qui pourraient résulter pour les malades d'une médication susceptible de corriger cette déficience de la cholestérolémie.

Or, dans les travaux précédemment cités, il y a un deuxième point qu'il nous est permis d'établir : celui de la variation du taux de cholestérine en fonction du traitement par le chlorhydrate de choline, variation qui serait la conséquence ou le témoin de modifications endocriniennes plus ou moins obscures à l'heure actuelle, mais incontestablement soupçonnées déjà. On connaît, en effet, les recherches expérimentales de MM. J.-B. Abelous et L.-C. Soula, qui les ont conduit aux conclusions suivantes :

1° Le sérum des chiens normaux en digestion d'un repas gras s'enrichit *in vitro* en cholestérine, alors que la proportion des acides gras y diminue. Ce fait, appuyé sur ce que seul le sérum des animaux ayant ingéré des graisses présente une cholestérolémie accrue, permet de conclure que c'est aux dépens des acides gras que se forme le supplément de cholestérine.

2° Le sérum des animaux dératés s'appauvrit en cholestérine, tandis que les acides gras n'y diminuent pas, mais augmentent, au contraire, comme les lipoïdes totaux.

3° Ce même sérum additionné d'extrait splénique se comporte comme le sérum des chiens normaux, avec cette différence que les lipoïdes totaux ainsi que les acides gras n'y diminuent pas.

Ces expériences, comme on le voit, mettent bien en relief l'importance de tout premier ordre de la rate, au point de vue du métabolisme des graisses, et en particulier de la cholestérolémie.

D'autres auteurs, tels que MM. Albrecht et Weltman, pensent que la cholestérine se formerait dans les cellules de la médullaire surrénale, dites cellules à cholestérine, et que les glandes surrénales seraient régulatrices du taux de la cholestérine dans le sang. Par ailleurs, M. le Professeur Chauffard et, avec lui, ses élèves, M. Grigaut et Laroche, prétendent qu'indépendamment de l'apport alimentaire en cholestérine à l'organisme il y aurait certains organes qui seraient particulièrement actifs de cholestérinogénèse. Ils citent le corps jaune de l'ovaire et, au tout premier plan, les capsules surrénales.

D'autre part, en corrélation avec les recherches expérimentales de Whipple et Robscheit et avec les travaux sur l'hépatothérapie de Minot et Murphy dans l'anémie pernicieuse, le Professeur Pal (de Vienne) a élaboré tout un plan de travail concernant l'étude de la régénération des globules rouges. Dans les travaux publiés, on a établi des différences entre la réaction de l'anémie pernicieuse et celle que l'on constate dans les autres sortes d'anémie. Indépendamment de cette question et des hypothèses qui s'y rattachent, et se basant sur les constatations que l'on trouve dans la littérature au sujet de la chimie des organes, ainsi que sur ses propres travaux, le Professeur Pal a admis que ce doivent être certaines substances de la série des amines biogènes qui agissent pour stimuler la moelle osseuse. Il préconise, en particulier,

l'emploi par voie buccale et sous-cutanée, du cortex surrénal.

R. Stéphan est également de cet avis. Et, dans un travail de E. Huth, on trouve, de même, des indications sur l'action de la corticale surrénale et de son extrait.

Cet auteur a obtenu une augmentation de globules rouges, un relèvement de l'appétit et un gain de poids dans diverses maladies.

Or, il se trouve précisément que, pour le Professeur Pal et pour E. Huth également, le cortex surrénal serait, d'autre part, riche en choline.

Pour certains auteurs, donc, les glandes surrénales présideraient à la formation et à la régulation de la cholestérine; pour d'autres auteurs, ces mêmes glandes seraient très riches en choline. Il nous est permis d'établir un rapprochement, une relation, lorsque nous considérons les conclusions de ces différents travaux.

N'y a-t-il pas, au fait, présence simultanée de cholestérine et de choline dans l'appareil glandulaire précédemment cité ?

Dans quelle mesure, d'autre part, la choline pourrait-elle influencer la cholestérine ?

Et quelles sont, plus particulièrement, les glandes endocrines, exocrines ou mixtes sur lesquelles la choline paraît avoir une influence ?

Le Professeur Pal semble faire supposer, d'après ses travaux, qu'il faille se diriger vers les capsules surrénales, mais ce n'est là qu'une hypothèse. Il est très possible que cette voie soit la bonne, mais ne donne, vu les relations étroites, que l'on connaît, existant entre les divers systèmes glandulaires, qu'une partie de la solution de ce problème complexe.

Et, sans vouloir prétendre infirmer l'opinion de Pal et de E. Huth, il nous est permis d'émettre quelques impressions à la suite de constatations cliniques et expérimentales qui ont pu attirer plus particulièrement notre attention.

CHAPITRE II

LA CHOLINE AURAIT UNE INFLUENCE SUR LE PANCREAS

Symptômes cliniques favorables constatés au cours du traitement cholinique.

Pal, Kessler, E. Huth, R. Stephan, et plus récemment J. Carles et F. Leuret, ont régulièrement noté, et pour notre part chez divers malades que nous suivons depuis deux mois environ :

1° Un retour de l'appétit marqué, avec appétence particulière pour les corps gras.

2° Une accélération du transit, alors que souvent il existait antérieurement au traitement une paresse notable de l'intestin avec constipation, plus ou moins franche. A ce propos, Magnus (d'Utrecht), Ph. Klee et Grossman, de Munich, préconisent l'emploi de la choline dans tous les états d'atonie ou de paralysie gastro-intestinale, avec des résultats excellents.

3° Une amélioration de la nutrition avec une augmentation nette du poids.

Nous donnons ici quelques exemples des modifications de poids obtenues dans certains cas de maigreur de causes diverses. Cependant, quelques malades ici encore échappent à l'action du chlorhydrate de choline pour des raisons que nous ne discernons pas non plus.

Mme V... (G.), 19 ans, amaigrissement, fatigue générale, sans lésions viscérales. De juillet 1930 à septembre 1930. Gain de 5 kilos en trois mois avec 0 g. 30 de chlorhydrate de choline par piquûre de 0 g. 02.

M. D... (Pierre), 10 ans; dilatation des bronches, 0 g. 40 de cho-

line de septembre à novembre 1930. Gain de 12 kilos en trois mois.

M. P... (S.), 26 ans. Poly-micro-adénopathie. Gain de 8 kilos en 2 mois 1/2; 0 g. 40 de chlorhydrate de choline.

B... (Marcelle), 20 ans. Ulcus duodénal. 0 g. 90 de choline d'août à décembre 1930. Gain, 12 kilos en six mois.

Mlle A... (D.), 21 ans. Pleurite. Gain, 10 kilos en six mois. 0 g. 60 de choline.

Mlle S... (P.), 30 ans. Anémie. Gain, 3 kilos en un mois.

M. H... (Marcel), 25 ans. Micro-poly-adénopathie. Maigreur. Gain de 4 kilos en un mois. 0 g. 20 de chlorhydrate de choline.

M. L... (B.), 27 ans. Amaigrissement. Gain de 5 kilos en deux mois et demi. 0 g. 20 de chlorhydrate de choline.

Mme S... (Léonie), 25 ans (Service Prof. J. Carles), entre à l'hôpital le 15 septembre 1931.

Son poids est alors de 43 kg. 800. En janvier 1931, la malade prétend avoir pesé 47 kilos.

Le 20 septembre 1931, on commence un traitement par le chlorhydrate de choline; on lui fait une série de 12 piqûres.

Le 15 octobre, poids, 46 kilos.

Le 21 octobre, reprise du traitement jusqu'au 14 novembre. A cette date la pesée manque.

Le 21 novembre, nouvelle série de piqûres.

Poids, le 27 novembre, 48 kilos.

La malade en est à sa quatrième piqûre.

CHAPITRE III

ACTION DE LA CHOLINE SUR LA SECRETION EXTERNE DU PANCREAS

Le Professeur Chiray, de Paris, et J. Lebon, médecin des hôpitaux d'Alger, à la suite de leurs travaux sur les insuffisances pancréatiques, sont arrivés à dégager une notion importante, déjà défendue par Carnot et Libert, pour l'estimation de la valeur fonctionnelle de la glande pancréatique externe, à savoir que la lipase est, de tous les ferments de cette glande, le plus spécifique.

Sans perdre de vue la notion fondamentale de séméiologie pancréatique, qui fait varier dans de larges proportions les ferments pancréatiques, en fonction du sujet, d'un examen à l'autre, les conditions du prélèvement étant cependant les mêmes (tubage duodénal le matin à jeun, le sujet n'ayant rien pris depuis la veille minuit, après excitation préalable de la sécrétion pancréatique). Ces mêmes auteurs pensent que pour déterminer la valeur sécrétoire du pancréas on ne doit pas se contenter de doser les enzymes dans le suc de sondage, mais qu'il faut encore et surtout évaluer la capacité réactionnelle de la glande à l'égard d'un excitant bien déterminé, qui est, pour eux, le lait.

Après de multiples tâtonnements, ils ont pu codifier ainsi le temps essentiel du tubage, c'est-à-dire l'excitation provoquée du pancréas.

1° Dans un premier temps, la sonde duodénale étant en place, nous injectons dans le duodénum 40 à 60 cc. d'une solution magnésienne à 33 p. 100, afin de vider la vésicule de son contenu;

2° Quand la bile B s'est entièrement écoulée, et après avoir recueilli quelques centimètres cubes de bile C, nous injectons lentement dans le duodénum 60 cc. de lait tiède non écrémé. L'orifice de la sonde est alors obturé, pour éviter le reflux de lait;

3° Au bout d'une demi-heure, on extrait le liquide duodéal soit par aspiration, soit par simple siphonage. Il est quelquefois nécessaire, pour amorcer l'écoulement, d'instiller un peu d'eau tiède dans la sonde.

Dans le liquide duodéal ainsi extrait, nous dosons de dix en dix minutes les ferments, en employant pour la lipase la méthode de Bondi.

Ce procédé consiste à évaluer le taux des acides gras mis en liberté par l'action du suc duodéal sur l'huile d'olive.

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE DE BONDI.

1° Le matériel nécessaire comporte :

- a) Un ballon ou flacon à fond plat et large de 250 à 300 cc., par exemple un vase d'Erlenmeyer;
- b) Une pipette pouvant mesurer 2 cc.;
- c) Une éprouvette graduée jaugeant 10 cc.;
- d) Une burette de Mohr.

2° Les réactifs nécessaires sont :

- a) De l'huile d'olive, aussi pure que possible;
- b) Une solution de soude décimale;
- c) Une solution alcoolique de phénolphthaléine à 2 p. 100;
- d) De l'alcool à 95 degrés.

3° La série des manipulations est la suivante :

a) On mesure 10 cc. d'huile d'olive, qu'on met dans le ballon à fond plat.

b) Avec la pipette, on ajoute 2 cc. de suc duodéal pur et frais, et on agite pour réaliser une solution bien homogène, ce qui est indispensable si l'on veut obtenir une digestion complète, c'est-à-dire des résultats exacts. Il faut que le

contact soit intime entre les liquides, et c'est d'ailleurs ce qui impose l'emploi des vases d'Erlenmeyer. Dans un récipient étroit, le mélange des liquides se ferait mal et il se produirait des stratifications des liquides de densité différente.

c) Le ballon est ensuite placé soit à la température de la chambre pendant vingt-quatre heures, soit à l'étuve, entre 37 et 39 degrés, pendant une heure,

d) A la fin de cette digestion, on ajoute au mélange 60 cc. d'alcool à 95° degrés, une ou deux gouttes de la solution de phénolphthaléine et on agite vigoureusement. L'addition d'alcool a pour but d'empêcher les phénomènes de dissociation pendant la neutralisation.

En effet, en présence d'une solution aqueuse comme est la soude décinormale, les savons sont, à partir d'un certain taux, dissociés en soude et acides gras, si bien que, à ce moment, la phtaléine, qui sert d'indicateur, vire au rouge, bien que les acides gras ne soient pas encore entièrement neutralisés. En présence d'alcool, au contraire, la dissociation n'a pas lieu, et c'est seulement après neutralisation complète des acides gras, qu'une goutte supplémentaire de soude décinormale détermine le virage caractéristique. L'alcool, en empêchant les phénomènes de dissociation, supprime donc une grave cause d'erreur.

e) Dans un dernier temps, on fait la mesure de l'acidité du liquide de digestion ainsi préparé. A l'aide de la burette de Mohr, la soude décinormale est ajoutée, au début par petits jets, puis par gouttes dès que persiste un peu la couleur rose qui apparaît dans le mélange au moment du contact avec la soude. Il faut naturellement remuer le vase après chaque addition et ne considérer le dosage terminé qu'au moment où, après une agitation énergique, la couleur rose pâle persiste. On fait alors la lecture de la soude employée. Avant de terminer, il est bon d'ajouter de nouveau, et à titre de contrôle, quelques gouttes de soude décinormale. Si à ce moment la couleur devient franchement rose et persiste après agitation, on est en droit de conclure que le dosage avait été fait en milieu exactement neutre.

On exprime le pouvoir lipasique par le nombre total de centicubes de soude décinormale qu'il a été nécessaire d'ajouter pour saturer l'acidité du liquide de digestion artificielle. Ce pouvoir lipasique, mesuré par la méthode de Bondi, avec la stricte observation des règles que nous avons posées : 2 cc. de suc duodéal frais, 10 cc. d'huile d'olive et une heure de digestion à 37 degrés, a donné, sur un total important d'examens, des chiffres oscillant entre 50 et 60 unités.

MM. Chiray et J. Lebon ont apporté une précision nouvelle à la technique de Bondi, relativement à l'emploi de l'alcool ci-dessus indiqué.

Ils ont, en effet, constaté que, lorsqu'on dépasse 30 cc. de soude décinormale pour la neutralisation du liquide de digestion artificielle, la quantité d'alcool indiquée par Bondi ne suffit pas à empêcher complètement les phénomènes de dissociation. En effet, si la neutralisation semblant obtenue, on ajoute quelques centicubes d'alcool dans le mélange, on voit, après agitation, la couleur rose disparaître, et il faut à nouveau une certaine quantité de soude décinormale pour obtenir la neutralisation définitive. Pratiquement, il est facile de savoir si l'indicateur de neutralisation ne donne pas une indication prématurée de l'alcalinité, par suite de la dissociation des savons alcalins formés. En effet, il semble que ces savons, partiellement dissociés dans la solution hydro-alcooliques, donnent lieu, après agitation du mélange, à la formation d'une mousse persistante très différente des bulles passagères qui se produisent en d'autres conditions. On ne tiendra donc pas compte de l'apparition de la couleur rose quand elle s'accompagnera d'une mousse persistante. Il faudra seulement ajouter à nouveau de l'alcool, qui fera disparaître cette teinte rose, et continuer à laisser tomber les gouttes de soude décinormale jusqu'à nouvelle coloration, sans mousse persistante.

OBSERVATION I (Très résumée).

L... (M.), 49 ans, plombier (salle 14, lit 24, service de M. le Professeur J. Carles), entre à l'hôpital pour bacillose pulmonaire.

Poids à l'entrée, le 13 octobre 1931 : 53 kilos.

Le malade est amaigri, asthénique, n'a pas d'appétit.

Le 18 octobre 1931, on pratique un tubage duodénal suivant la technique précédemment indiquée.

Le dosage du suc duodénal ainsi recueilli donne une valeur égale à 39 unités (moyenne de 3 dosages effectués sur le suc recueilli de 10 en 10 minutes) d'après la méthode de Bondi.

Le 19 octobre, on commence un traitement au chlorhydrate de choline.

Le 27 octobre, son poids est de 53 kg. 600.

Du 7 novembre au 16 novembre, repos.

Reprise du traitement le 17 novembre.

Poids le 24 novembre : 54 kg. 800.

Le 25 novembre, tubage duodénal. Dosage du suc duodénal : 45 unités (moyenne de 3 dosages effectués sur le suc recueilli de 10 en 10 minutes.)

Le malade se sent moins fatigué, dort beaucoup mieux, mange d'un bon appétit.

Amélioration légère.

OBSERVATION II (Très résumée).

J... (D.), 43 ans (salle 14, lit 31, service de M. le Professeur J. Carles), chauffeur en cuivre, entre le 13 octobre à l'hôpital pour bacillose pulmonaire.

Le malade est asthénique, a maigri considérablement depuis quelques mois, n'a plus d'appétit.

Poids le 13 octobre : 49 kilos.

Le 20 octobre, tubage duodénal.

Dosage du suc duodénal : 47 unités.

On commence le 21 octobre un traitement au chlorhydrate de choline.

Poids le 29 octobre : 51 kg. 300.

Poids le 10 novembre : 53 kg. 600.

Cessation du traitement pendant dix jours.

Reprise du traitement le 22 novembre.

Poids le 24 novembre : 55 kg 600.

Le 25 novembre, tubage duodénal; dosage du suc duodénal : 67 unités.

Amélioration nette, appétit retrouvé; forces revenues.

Dans ces deux observations, on a donc pu noter qu'à la suite du traitement cholinique la sécrétion externe de la glande pancréatique s'est trouvée modifiée, en harmonie parfaite d'ailleurs avec l'état général des sujets étudiés. L'observation I montre, en effet, qu'à une légère augmentation de la fonction pancréatique correspond une amélioration légère, traduite surtout par l'augmentation du poids du malade.

L'observation II montre qu'à une importante augmentation de la valeur de la sécrétion pancréatique correspond une augmentation notable du poids.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS D'HYPERTROPHIE PANCREATIQUE

OBSERVATION. I (Résumée).

Mlle B... (Marcelle), 48 ans, salle 5, lit 28 (service Prof. J. Carles). Est prise, en avril 1930, d'une hématomèse considérable. Depuis quelques semaines, elle souffrait violemment quatre heures environ après les repas, et présentait le phénomène de « la faim douloureuse ».

Lorsque l'hématomèse, qui met la vie de la malade en danger, est terminée, on peut faire le diagnostic clinique et radiologique d'ulcère du duodénum.

Cette malade est mise au traitement par le chlorhydrate de choline.

Guérison clinique. La malade reprend 15 kilos et se met au régime alimentaire normal. Quinze mois après, ayant continué le traitement par le chlorhydrate de choline régulièrement, à raison de 20 centigrammes par mois, elle recommence à souffrir. On décide une intervention chirurgicale.

Gastro-entérostomie pratiquée par le Professeur Papin. Laparotomie médiane.

A l'intervention, le chirurgien, qui ignore le traitement cholique auquel a été soumise la malade, est frappé par une saillie considérable que l'on aperçoit à travers l'épiploon gastro-colique : c'est le pancréas, très hypertrophié et paraissant au moins le double, sinon le triple de son volume normal.

A la palpation : Pancréas régulier, souple, sans aucune induration.

La suite de l'intervention montre un ulcère de la 1^{re} portion du duodénum cicatrisé.

Actuellement, malade guérie, en parfaite santé.

OBSERVATION II (Résumée).

M. X..., 50 ans. Salle 14, lit 15 (service Prof. J. Carles). Tuberculose pulmonaire évolutive. Traité par le chlorhydrate de choline depuis six mois environ.

Présente, à un moment donné et d'une façon progressivement croissante, une perte de l'appétit, avec dégoût électif pour les viandes et les graisses, un amaigrissement marqué, puis des vomissements alimentaires retardés.

On porte le diagnostic de sténose pylorique. Malgré son état pulmonaire, ce malade est soumis à une laparotomie.

L'intervention montre un néoplasme du pylore et, au-dessous de l'estomac, un pancréas très augmenté de volume, lisse, régulier, non induré. Anesthésie locale, gastro-entérostomie. Le malade meurt des suites opératoires.

Autopsie. — N'a pas été faite.

OBSERVATION III (Résumée).

M. B..., 28 ans, salle 14, lit 18 (service Prof. J. Carles).

Obs. clin. (Prof. Carles). — Pyopneumothorax tuberculeux unilatéral longuement traité par le chlorhydrate de choline (plusieurs mois). Après une période d'amélioration, localisation bacillaire du côté opposé. Mort.

Autopsie. — Lésions tuberculeuses pleuro-pulmonaires.

Examen macroscopique. — Pancréas, 130 grammes. Semble, à l'œil, néoplasique. A la coupe : Plages uniformes, suppression des sillons interlobaires donnant l'impression d'une masse homogène.

L'ensemble de la section ressemble à un néoplasme.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Vastes territoires nécrosés sillonnés par des travées conjonctives contenant des vaisseaux.

En certains points, on peut retrouver, sans systématisation au-

cune, des îlots glandulaires dont les cellules sont très altérées (ombre d'acini).

A la périphérie de la coupe, on reconnaît quelques acini où le nombre des cellules glandulaires paraît augmenté.

OBSERVATION IV (Résumée).

Mme E... (R.), 26 ans, pleuro-péritonite tuberculeuse avec épanchement pleuro-ascitique à lymphocytes. Inoculation au cobaye : positive.

Traitement par le chlorhydrate de choline pendant un an et demi.

Tous ces phénomènes rétrocedent. La malade regagne 4 kilos. Dans sa convalescence, la malade présente un syndrome appendiculaire.

Opération pratiquée par M. le Professeur agrégé Dufour, qui trouve une appendicite tuberculeuse.

Appendicectomie. — Péritoine de la malade absolument normal. Dès l'incision des plans superficiels, on est frappé par l'augmentation du volume du pancréas (trois fois au moins); sa coloration est normale. A la palpation, cet organe est souple et non induré.

Guérison, parfaite santé.

OBSERVATION V (Résumée).

M. S... (A.), 28 ans, salle 14, lit 23 (service Prof. J. Carles).

Obs. clin. (Prof. J. Carles). — Pneumonie caséeuse double. Traité par le chlorhydrate de choline pendant trois mois et demi.

Autopsie. — Lésions tuberculeuses de pneumonie caséeuse des deux poumons.

Examen macroscopique. — Pancréas, 150 grammes. Lisse, régulier, non induré, de coloration normale.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Îlots glandulaires séparés par du tissu conjonctif à peu près normal. Pas de sclérose. Acini glandulaires paraissant normaux, mais, en certains points, le nombre des cellules paraît augmenté; l'acinus est transformé

en une masse plus ou moins volumineuse, plus ou moins irrégulière formée de cellules tassées, multipliées au point de transformer l'acinus en un bourgeon plein. Ces bourgeons deviennent parfois confluent, formant des masses de cellules polymorphes sans orientation précise d'aspect néoplasique; à la périphérie, cellules graisseuses.

Territoires d'adénomatose. Zone de dégénérescence cellulaire.

OBSERVATION VI (Résumée).

M. X..., 46 ans, salle 14, lit 27 (service Prof. J. Carles).

Obs. clin. (Prof. Carles). — Pneumonie caséuse. N'a reçu que quelques centigrammes de chlorhydrate de choline.

Autopsie. — Grosses lésions de pneumonie caséuse aux deux poumons.

Examen macroscopique. — Pancréas, 90 grammes. Aspect normal, sauf à la section, où il paraît un peu plus dense.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Sclérose alvéolaire, au cours de laquelle les acini sont dissociés. Tissu conjonctif formant des vacuoles contenant tantôt des cellules isolées, tantôt des cellules groupées en acini polymorphes.

En résumé. — Sclérose interacineuse. Surcharge graisseuse discrète. Atrophie des îlots de Langerhans.

Cependant il faut noter que, chez des individus bacillaires et n'ayant jamais été soumis au traitement par le chlorhydrate de choline, l'autopsie a révélé des glandes pancréatiques hypertrophiées.

La moyenne donnée par Testut du poids d'un pancréas normal variant entre 70 et 90 grammes.

A. Gilbert et P.-E. Weil, dans une étude anatomo-pathologique comparative de la tuberculose du foie et du pancréas, ont trouvé une hypertrophie pancréatique semblable à celle que nous avons signalée chez des malades atteints, en particulier, de tuberculose pulmonaire ulcéreuse chronique.

Devant la complexité de la question, nous avons essayé de faire une étude expérimentale chez le cobaye.

CHAPITRE V

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE COBAYE

I

Afin de posséder un élément de comparaison, nous avons tout d'abord considéré le cobaye apparemment sain et n'ayant jamais été traité par le chlorhydrate de choline.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

COBAYE 87 R. — Autopsie le 25 novembre 1931.

Poids de l'animal : 580 grammes.

Poids de son pancréas : 0 g. 55.

COBAYE 42 R. — Autopsie le 25 novembre.

Poids : 580 grammes.

Poids du pancréas : 0 g. 45.

COBAYE 91 R. — Autopsie le 25 novembre.

Poids : 560 grammes.

Poids du pancréas : 0 g. 40.

COBAYE 60 R. — Autopsie le 27 novembre.

Poids : 640 grammes.

Poids du pancréas : 0 g. 50.

COBAYE 42 R. — Autopsie le 27 novembre.

Poids : 580 grammes.

Poids du pancréas : 0 g. 35.

COBAYE 50. — Autopsie le 27 novembre.

Poids : 755 grammes.

Poids du pancréas : 1 g. 50.

Ce lot de cobayes nous donne donc comme moyenne approximative du poids de la glande pancréatique pour un cobaye de 500 grammes une valeur égale à 0 g. 50.

II

Considérons maintenant des animaux sains apparemment, mais qui ont été soumis pendant une période de temps plus ou moins longue au traitement par le chlorhydrate de choline.

COBAYE 68 R. — Poids le 29 mai 1931 : 540 grammes. Traité par le chlorhydrate de choline d'une façon régulière à raison de 3 ampoules par mois (1 par semaine).

Autopsie le 25 novembre 1931.

Poids de l'animal : 680 grammes.

Poids du pancréas : 3 grammes.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Pancréas histologiquement normal, pas de processus inflammatoire. Graisse entre divers lobules les dissociant parfois. Acini glandulaires à peu près normaux, écartés par du tissu conjonctif ou par des cellules graisseuses. Glande exocrine paraît normale. Volumineux îlots de Langerhans, dont les travées semblent plus rapprochées, les capillaires étant peu apparents. Petits îlots adhérents au milieu du tissu graisseux.

Adénomatose en certains points limités, caractérisée par la multiplication des cellules des acini, leur gonflement et la disparition de la lumière de l'acinus.

COBAYE *Albinos Solep.* — Poids le 29 mai 1931 : 520 grammes. Traité par le chlorhydrate de choline régulièrement.

Poids le 23 novembre 1931 : 590 grammes.

Autopsie le 25 novembre : Poids du pancréas, 0 g. 90, macroscopiquement normal.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Mêmes constatations que l'examen précédent. Légère adénomatose dans certains territoires.

Îlots de Langerhans normaux.

COBAYE 75. — Poids le 7 octobre 1931 : 405 grammes. Traité par le chlorhydrate de choline à partir de cette date. Doses habituelles · 3 ampoules par mois.

Poids le 29 octobre 1931 : 470 grammes.

Autopsie le 27 novembre 1931 :

Poids : 520 grammes.

Poids du pancréas : 1 g. 70.

Examen macroscopique. — Aucune induration, aucune zone de ramollissement; disposition lobulée parfaitement conservée; coloration normale.

Pancréas macroscopiquement normal.

Examen microscopique. — N'a pas été fait.

III

Animaux ayant été inoculés par des produits bacillaires (pus d'abcès froid, pyopneumothorax tuberculeux, etc.) et traités secondairement par le chlorhydrate de choline.

COBAYE 24 R. — Le 1^{er} avril 1931, poids : 538 grammes.

Inoculé avec produits bacillifères le 1^{er} avril.

Traité du 9 avril au 5 mai par le chlorhydrate de choline.

Mort le 6 mai, au cours du traitement.

Autopsie (le 6 mai). — Gros pancréas dur, surtout au niveau de la tête, et farci de granulations.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Pancréas aplati paraissant histologiquement normal, mais entouré par un énorme processus de sclérose avec nombreux lymphocytes.

Ilots de Langerhans, plus volumineux que normalement.

COBAYE 74 R. — Poids : 722 grammes; reçoit, le 19 août 1931, 3 cc. de liquide de pyopneumothorax bacillaire.

Traité par le chlorhydrate de choline depuis son inoculation.

Meurt le 21 septembre. Poids : 620 grammes.

Autopsie. — Pancréas énorme et induré (3 g. 5).

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Pancréas tuberculeux

avec dégénérescence graisseuse et disparition d'îlots pancréatiques.

Ilots de Laughierans énormes, quelquefois isolés par du tissu graisseux.

COBAYE 45-36. — Inoculation tuberculeuse le 25 mars 1931.
Poids : 572 grammes.

Traité par le chlorhydrate de choline du 9 avril au 29 mai.

Poids le 6 mai : 450 grammes.

Poids le 29 mai : 590 grammes.

Mort le 7 juillet. Poids : 390 grammes.

Autopsie. — Abscès froid de la paroi thoracique. Volumineuse masse ganglionnaire sous-hépatique, rétro-gastrique, trachéo-bronchique. Rien aux poumons.

Rate couverte de granulations.

Gros pancréas : 2 g. 75.

Examen microscopique (Prof. Muratet). — Lésions de sclérose importantes avec surcharge graisseuse notable. Pancréatite tuberculeuse. Ilots glandulaires envahis par processus infectieux bacillaire et détruits, avec, tout autour des acini voisins, une infiltration lymphoïde considérable.

Dégénérescence graisseuse des cellules dans les acini.

IV

Quelles impressions peut-on retirer de ces différentes observations ?

Si l'hypertrophie pancréatique constatée chez le sujet tuberculeux n'a pas une grande signification, nous pensons, par contre, que chez le cobaye sain, l'hypertrophie de cette glande est nette à la suite du traitement par le chlorhydrate de choline.

L'étude du chimisme pancréatique chez l'individu sain, tout au moins chez celui qui n'a cliniquement aucune lésion du côté de son pancréas, pourra nous permettre de confirmer cette première hypothèse.

CONCLUSIONS

I. — Le chlorhydrate de choline, médicament trophique général, donne des résultats irréguliers, mais parfois remarquables dans le traitement des tuberculoses (J. Carles et F. Leuret), des anémies (Pal J. et Kessler Fritz, de Vienne; R. Stephan, E. Huth), des maladies ulcéreuses (Rosenberg E., de l'Université de Cleveland, Ohio; Csaki L. et Jarno L., de Budapest).

II. — L'hypercholestérolémie, avec régulation de la glycémie, est un témoin habituel mais non absolu des cas de guérisons.

III. — Il semble que les injections de chlorhydrate de choline produisent une modification au point de vue qualitatif ou quantitatif des lipoides de l'organisme.

IV. — Pal (J.) a pensé que cette modification résultait d'une excitation spéciale produite du côté des capsules surrénales.

V. — Une régénération ou une augmentation importante des fonctions pancréatiques nous paraît plus probable.

Celle-ci est mise en évidence :

- a) par l'augmentation de la lipase pancréatique chez les malades soumis au traitement par le chlorhydrate de choline;

b) par la constatation d'une augmentation importante du pancréas chez les cobayes traités par le chlorhydrate de choline.

VI. — Expérimentalement et cliniquement, il y a lieu de tenir compte d'une cause d'erreur importante, celle qui résulte de l'augmentation normale du volume du pancréas chez beaucoup de sujets tuberculeux (A. Gilbert et P.-E. Weil).

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

Le Président,

C. SIGALAS.

JACQUES CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 5 décembre 1931.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS (G.-B.) et SOULA (L.-C.). — La fonction cholestérogénique de la rate.
- CARLES (Jacques) et LEURET (François). — Traitement de la tuberculose par le chlorhydrate de choline. Acad. de méd., 18 févr. 1930, 4 février 1931; *Journ. de méd. de Bordeaux*, févr.-mars 1930; *Bull. gén. de thérap.*, avril 1930; *Journ. méd. français*, sept. 1930; Congrès de médecine de Liège, sept. 1930; *Progrès médical*, oct. 1930.
- CHAUFFARD et LAROCHE. — Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, t. XXIII.
- CHIRAY et LEBON (J.). — Les insuffisances pancréatiques.
- CSAKI (L.) (Budapest). — Duodenal Regurgitation, 39, 459, feb. 1916. 8231 Woodland Ave.
- Ulkustherapia (Ver Randlemgén der Gesellschaft fuer Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten). Vienne, 29 sept-3 oct. 1925 et *Therapia*, n° 11, 1925.
- GILBERT (A.) et WEIL (P.- Emile). — Etude anatomo-pathologique comparative de la tuberculose du foie et du pancréas. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, t. XIV, 1902.
- GIROUX et KISTINIOS. — Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par certains extraits du pancréas. *Bull. méd.*, 7 juin 1930.
- HUTH (Ernst). — *Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 34, 1928; n° 22, 1929; — *Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 37, 1928.
- JARNO (Leo) (Budapest). — Nouvelles études sur la pathologie de l'ulcus et thérapie. *Wien Med. Wochenschr.*, n° 30, 1927.
- KESSLER (Fritz). — Action de la choline sur l'hématopoïèse. *Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 25, 1930.

LEURET (François) et PÉRY (Gabriel). — Essai de traitement de la tuberculose.

PAL (J.). — *Zeitschr. für die Gesells. Exper. Pathol. und Therap.*, 1911, n° 9, p. 191.

ROSENBERG (E.) (M. D. Cleveland, Ohio). — The etiology and treatment of gastric and duodenal ulcer. *Clin. med. and surg.*, mars 1928.

ROUMAILLAC (J.-L.). — D'un traitement médical de l'ulcère duodénal ou gastrique basé sur la régurgitation duodénale. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 mai 1929.

